



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Endocrinologia

Hipovitaminose D e obesidade: mecanismos bidirecionais de associação e implicações clínicas

Inês Isabel Correia Henriques

julho'2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Endocrinologia

Hipovitaminose D e obesidade: mecanismos bidirecionais de associação e implicações clínicas

Inês Isabel Correia Henriques

Orientado por:

Dra. Ana Gomes

julho'2019

Resumo

A hipovitaminose D é globalmente apontada como comum em indivíduos obesos, sendo transversal a uma multiplicidade de faixas etárias, etnias e localizações geográficas. Níveis séricos de 25(OH)D encontram-se inversamente correlacionados com o peso corporal, IMC e massa gorda. A natureza desta associação ainda se debate e os mecanismos exatos por si responsáveis ainda não são claros, sendo possível a existência de um carácter multifatorial e bidirecional. A dieta e a exposição solar podem representar um fator contribuinte para défice de vitamina D em obesos, mas são os efeitos de sequestro no tecido adiposo e de diluição volumétrica, respectivamente, que constituem as hipóteses cientificamente melhor sustentadas, de forma independente ou em combinação. É também possível que o défice de vitamina D contribua para o desenvolvimento de obesidade, tendo sido propostos diferentes mecanismos, de índole genética e molecular. A hipovitaminose D em obesos tem algumas implicações clínicas, nomeadamente no que diz respeito à suplementação. As doses diárias recomendadas de vitamina D para indivíduos obesos são superiores às da população adulta normoponderal e o mesmo se aplica a dosagens terapêuticas para correção de hipovitaminose D nesta população, particularmente em contexto de perda de peso cirúrgica.

Palavras-chave: obesidade, hipovitaminose D, mecanismos de associação, implicações clínicas.

Abstract:

Hypovitaminosis D is globally indicated as common in obese individuals, being transversal to a multiplicity of age groups, ethnicities and geographic locations. Serum levels of 25(OH)D are inversely correlated with body weight, BMI and fat mass. The nature of this association is still debated and the exact mechanisms responsible for it are still unclear, being possible the existence of a multifactorial and bidirectional character. Diet and sun exposure may be a contributing factor for vitamin D deficiency in obese individuals, but the effects of sequestration in adipose tissue and volumetric dilution,

respectively, are the better scientifically supported hypotheses, either independently or in combination. It is also possible that vitamin D deficiency contributes to the development of obesity, and different genetic and molecular mechanisms have been proposed. Hypovitaminosis D in obese subjects has some clinical implications, particularly with regard to supplementation. The recommended daily doses of vitamin D for obese individuals are superior to those of the normoponderal adult population and the same applies to therapeutic dosages for correction of hypovitaminosis D in this population, particularly in the context of surgical weight loss.

Key words: obesity, hypovitaminosis D, mechanisms of association, clinical implications.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

1. Introdução	4
2. Porque motivo indivíduos obesos apresentam hipovitaminose D?	5
2.1. Estilo de vida e diminuição do <i>input</i> de vitamina D	6
2.2. Sequestro de vitamina D no tecido adiposo	7
2.3. Diluição volumétrica	9
3. Poderá a vitamina D constituir um fator de risco independente para obesidade?	11
3.1. Mecanismos genéticos.....	11
3.2. Mecanismos moleculares	12
3.3. Hiperparatiroidismo secundário	14
3.4. Impacto no balanço energético.....	15
4. Implicações clínicas	15
5. Conclusão	19
6. Agradecimentos.....	19
7. Bibliografia	20
8. Quadros e figuras	29

1. Introdução

A vitamina D, ou calciferol, é reconhecida como um regulador major da homeostasia do metabolismo fosfo-cálcico, tendo ainda como efeito biológico principal a promoção da mineralização óssea. O seu défice encontra-se, assim, amplamente associado a osteoporose ^{1,2}. No entanto, tem-se acumulado evidência de um papel desempenhado pela vitamina D em âmbito extra-esquelético ¹. A vitamina D atua como uma hormona, regulando a expressão de mais de 200 genes em diferentes tipos de células com os recetores específicos. O seu défice tem sido associado a risco aumentado para diversas patologias, nomeadamente autoimunes, neoplásicas, cardiovasculares e neurológicas, entre outras. Esta mantém-se, contudo, uma área de controvérsia e está por demonstrar uma relação causa efeito entre deficiência de vitamina D e patologia não esquelética, bem como o benefício da suplementação com esse objetivo ². Os mecanismos responsáveis pela síntese e metabolização da vitamina D encontram-se demonstrados na Figura 1.

A hipovitaminose D e a obesidade atingiram, em simultâneo, níveis epidémicos mundialmente e o número de trabalhos publicados que estabelece uma ligação entre estas duas problemáticas de saúde pública tem crescido substancialmente nos últimos anos ^{3,4}. Em Portugal não existem valores médios publicados dos níveis de calcidiol [25(OH)D] na população adulta em geral ⁵, contudo diversos estudos reportam o índice de massa corporal (IMC) como preditor de baixos níveis de 25(OH)D ^{5,6}. A obesidade define-se por um $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, sendo um dos principais contribuintes para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 e de doenças cardiovasculares ¹. Em 2015, 28,7% dos adultos portugueses eram obesos⁷.

Atualmente, várias sociedades científicas recomendam o rastreio de hipovitaminose D em obesos ⁸. O 25(OH)D, pela sua longa semi-vida e estabilidade sérica⁹, constitui o melhor indicador clínico do *status* de vitamina D ¹⁰. Este marcador reflete tanto a síntese cutânea como o aporte oral de vitamina D ¹¹. Não existe consenso sobre os níveis séricos ideais de vitamina D ¹². O *Institute of Medicine* (IOM) e a *Endocrine Society* (ES) representam diferentes visões da evidência atual. A ES sugere nas suas *guidelines* limiares distintos para défice e insuficiência de vitamina D: 20 ng/ml e 30 ng/ml, respetivamente ¹³. Por sua vez, o IOM define défice de vitamina D como sendo uma concentração sérica de 25(OH)D <20ng/mL. Recentemente foi proposto por um grupo de peritos um nível sérico de 25(OH)D entre 20 e 40 ng/ml para a população em geral ¹⁴. Não se encontram

definidos níveis séricos alvo para obesos ⁸.

A hipovitaminose D é globalmente apontada como comum em indivíduos obesos, com uma prevalência entre 40 e 80% e sendo transversal a uma multiplicidade de faixas etárias, etnias e localizações geográficas ^{4,12,16,17}. Vários trabalhos têm demonstrado que os níveis séricos de 25(OH)D se encontram inversamente correlacionados com o peso corporal, IMC e massa gorda ¹⁸. Indivíduos com obesidade apresentam níveis séricos de 25(OH)D inferiores, em cerca de 20%, aos objetivados em indivíduos não obesos. Adicionalmente também o calcidiol livre e o calcitriol [1,25(OH)₂D], outros indicadores do *status* de vitamina D, têm surgido diminuídos em obesos em alguns estudos ^{3,12}.

Embora a associação positiva entre obesidade e déficit de vitamina D se encontre estabelecida, a sua natureza ainda se debate e os mecanismos exatos por si responsáveis ainda não são claros ^{3,19}. Há autores que defendem que esta associação terá um carácter provavelmente multifatorial ⁸.

A evidência atual é, no entanto, mais sugestiva de que a hipovitaminose D se deve à obesidade e não o contrário ²⁰. Verificou-se que um IMC elevado e uma predisposição genética para a obesidade se associam a redução do 25(OH)D sérico, enquanto que um 25(OH)D sérico baixo e uma predisposição genética para hipovitaminose D não parecem ter impacto no desenvolvimento de obesidade ²¹. Esta conclusão é suportada por uma meta-análise mais recente, que acrescenta uma relação inexistente ou marginal entre o 25(OH)D sérico e subsequentes variações em parâmetros de adiposidade (peso e perímetro da cintura) ²². Adicionalmente, foi demonstrada uma elevação nos níveis séricos de 25(OH)D após um processo médico de perda de peso (apenas através de intervenções no estilo de vida) em indivíduos obesos não suplementados com vitamina D ²³. Por fim, a suplementação com vitamina D parece ser geralmente desprovida de efeito no peso ou massa gorda corporais ^{18,24,25}.

O objetivo deste trabalho passa, assim, por rever o estado da evidência relativamente aos mecanismos bidirecionais apontados como possível base desta associação, bem como outras questões consideradas relevantes na abordagem clínica de obesos com baixos níveis séricos de 25(OH)D.

2. Porque motivo indivíduos obesos apresentam hipovitaminose D?

2.1. Estilo de vida e diminuição do *input* de vitamina D

Um baixo aporte dietético de vitamina D, uma reduzida exposição solar e alterações / deterioração da capacidade de síntese cutânea de vitamina D são apontados como fatores de risco importantes para hipovitaminose D ^{8,12}.

Efetivamente, esta população pode usufruir de menos exposição solar comparativamente a indivíduos normoponderais ²⁶ nomeadamente pelo estilo de vida mais sedentário, mais tempo *indoor* e mais roupa vestida quando *outdoor* ³. Contudo, em dois estudos realizados no Reino Unido, o grau de exposição solar não diferiu com o IMC ^{11,27}.

A principal fonte de vitamina D em humanos é a respetiva produção ao nível da pele, por metabolização do 7-dihidrocolesterol (7-DHC) pela radiação ultravioleta B (RUVB) Esta é extremamente eficaz e responsável por cerca de 85 a 90% do seu aporte ^{2,28,29}. Apesar de uma superfície corporal superior, tornando expectável um aumento na síntese endógena de vitamina D ^{15,30}, um estudo verificou um aumento sérico de colecalciferol inferior em cerca de 57% em obesos, comparativamente a indivíduos normoponderais, após 24 horas de exposição a quantidades similares de RUVB. Adicionalmente, quando expostos a RUVB, indivíduos normoponderais e obesos apresentam níveis similares de síntese cutânea de vitamina D. Assim, os autores assumem que a obesidade não afetou a capacidade da pele em produzir colecalciferol, mas poderá ter alterado a libertação cutânea de colecalciferol para a corrente sanguínea ³⁰. Num estudo baseado no *cohort* de Framingham foi reportado que, após ajustes para a prática de atividades físicas *outdoor*, esta teoria era insuficiente para explicar a relação entre obesidade e défice de vitamina D ³¹.

No que diz respeito ao aporte de vitamina D, existem trabalhos com resultados contraditórios. Um estudo reportou-o como inferior em homens obesos, mas não em mulheres, comparativamente a controlos normoponderais ³². Numa outra publicação, estabeleceu-se a associação entre um consumo reduzido de vitamina D e cálcio e obesidade, em homens e mulheres ³³. Todavia, mais recentemente, o *input* oral de vitamina D não diferiu entre adultos obesos e normoponderais, num estudo realizado no Reino Unido ¹¹.

Há ainda a referir a crescente evidência relativamente à poluição atmosférica como fator de risco independente para a patogénese de hipovitaminose D e obesidade, em combinação com estilo de vida e alimentação considerados pouco saudáveis ³.

Em suma, claramente a dieta e a exposição solar variam entre grupos culturais e regiões geográficas, podendo constituir um fator contribuinte para défice de vitamina D em obesos ¹².

2.2. Sequestro de vitamina D no tecido adiposo

Face à já referida prevalência de hipovitaminose D em obesos, hipotetizou-se o sequestro de colecalciferol no tecido adiposo antes de ser transportado para o fígado para sofrer a primeira hidroxilação, o que acarretaria uma diminuição da respetiva biodisponibilidade²⁰.

A vitamina D é lipossolúvel e tem o tecido adiposo como um local major de armazenamento, facto primeiramente proposto por Rosenstreich *et al.* e posteriormente confirmado por Heaney *et al.*, que avaliou a literatura disponível relativamente à quantidade e localização de colecalciferol em animais e humanos ^{34–36}. Assim, foi também proposto que a *clearance* metabólica de colecalciferol estivesse acelerada em obesos, possivelmente por optimização do respetivo *uptake* pelo tecido adiposo. Se a *clearance* metabólica fosse mais rápida em obesos, a semi-vida de 25(OH)D seria mais curta e o 25(OH)D circulante seria menor. Todavia, estudos que analisaram esta variável verificaram que a *clearance* metabólica é similar em indivíduos com e sem obesidade ¹¹. Estudos em animais sugeriram que o tecido adiposo poderia funcionar como um sistema tampão, visando prevenir uma síntese hepática descontrolada de 25(OH)D ³⁷. De facto, a libertação de vitamina D pelo tecido adiposo é um processo lento ³⁴, possivelmente com o objetivo de prevenir toxicidade ³⁸. No entanto, embora nunca tenha sido definido de forma precisa, o conceito de sequestro implica que o colecalciferol, com *input* via oral ou por síntese cutânea, se encontre fortemente ligado nos depósitos adiposos, não sendo apropriadamente libertado para a circulação sanguínea de forma a assegurar concentrações séricas de 25(OH)D adequadas para posteriores atividades metabólicas. Esta hipótese foi originalmente evocada por Wortsman *et al.* ³⁰ que constatou que indivíduos obesos, apesar de apresentarem uma superfície corporal mais extensa, exibiam uma resposta significativamente inferior a uma dose estandardizada de radiação UVB, comparativamente a indivíduos normoponderais. O mecanismo de sequestro não é

abordado por Wortsman *et al.* e os mecanismos que controlam a deposição e libertação de vitamina D pelo tecido adiposo estão ainda por esclarecer ¹⁰.

O metabolismo da vitamina D no tecido adiposo pode estar alterado. Os adipócitos expressam 1-hidroxilase que ativa 25(OH)D, o que explicaria uma utilização local superior de 25(OH)D; todavia, também expressam 24-hidroxilase que inativa 25(OH)D. A atividade destas enzimas pode estar alterada na obesidade, o que poderia afetar a quantidade de 25(OH)D disponível para libertação na circulação ³⁹.

Existe evidência experimental a demonstrar que a concentração de colecalciferol no tecido adiposo abdominal e subcutâneo aumenta com suplementação de vitamina D ⁴⁰. Para Heaney *et al.*, o aumento verificado na concentração de colecalciferol no tecido adiposo pós-suplementação não foi, contudo, de grande magnitude, pelo que concluem que a vitamina D suplementada foi maioritariamente consumida metabolicamente, negando, portanto, um efeito de sequestro no tecido adiposo ⁴⁰. Por sua vez, Didriksen *et al.* afirmam que uma quantidade considerável de colecalciferol é armazenado no tecido adiposo subcutâneo, assumindo, no entanto, incerteza na importância desta constatação ⁴¹. Drinic *et al.* sugerem que, se este mecanismo fosse efetivamente responsável pela associação entre hipovitaminose D e obesidade, esperar-se-ia encontrar-se níveis desproporcionadamente elevados de colecalciferol em amostras de tecido adiposo de indivíduos obesos ⁴². De facto, foi reportada em alguns trabalhos uma correlação negativa entre concentração sérica de 25(OH)D e a respetiva concentração no tecido adiposo subcutâneo e, principalmente, visceral ⁴³. Contudo, contrariamente, Blum *et al.* reportaram que as concentrações de colecalciferol séricas e teciduais se encontram positivamente correlacionadas ⁴⁴, o que não é sugestivo de sequestro de vitamina D no tecido de adiposo em obesos ⁴². Este dado é corroborado por outro estudo onde se verificou uma correlação direta e significativa entre a concentração sérica de 25(OH)D e a vitamina D total no tecido adiposo subcutâneo e peritoneal, tanto em obesos como em indivíduos normoponderais. Carrelli *et al.* reportam ainda que a distribuição de vitamina D nos diferentes compartimentos adiposos também não variou em função do peso, sugerindo que o metabolismo da vitamina D tem mais semelhanças do que diferenças ao longo de todo um espetro ponderal ⁴⁵.

Ainda neste contexto, Heaney *et al.* questionam porque razão não se verifica intoxicação de vitamina D em obesos que perdem peso e, presumivelmente, libertam o colecalciferol armazenado no tecido adiposo para a circulação sanguínea ³⁵. Na verdade, são várias as

potenciais explicações ⁴⁶: a vitamina D libertada pelos adipócitos pós-redução ponderal em obesos pode ser extensamente convertida em outros metabolitos que não 25(OH)D, os quais não seriam, portanto, contabilizados / detetados pelos métodos laboratoriais utilizados para avaliar o *status* de vitamina D ¹⁰; a necessidade de 25(OH)D para a função autócrina / parácrina do tecido adiposo ⁴⁶; ou tão simplesmente o facto de a libertação da vitamina D pelo tecido adiposo ser um processo lento, precisamente com o objetivo de prevenir toxicidade ³⁴.

No que diz respeito a indivíduos obesos submetidos a processos cirúrgicos de perda de peso, até à data apenas foram reportados manutenção ou um pequeno aumento dos respetivos níveis séricos de 25(OH)D ^{41,47-49}. Contudo, tendo em conta que métodos cirúrgicos utilizados induzem malabsorção de nutrientes, incluindo de vitamina D, esperar-se-ia até um modesto declínio nos níveis séricos de 25(OH)D, o que não se tem verificado ⁴⁷. Didriksen *et al.* sugerem a ocorrência de mobilização de vitamina D armazenada no tecido adiposo como possível explicação para este fenómeno ⁴¹. Todavia, um estudo tentou determinar se a vitamina D armazenada na gordura se mobilizava para a corrente sanguínea durante a perda de peso, não identificando associação entre a concentração de vitamina D na gordura no momento da cirurgia e alterações subsequentes no 25(OH)D sérico ⁴⁷.

Por outro lado, perante uma diminuição da biodisponibilidade da vitamina D, esperar-se-ia uma diminuição sérica do seu metabolito ativo. Contudo, a este nível a literatura também ainda não é consistente: o 1,25(OH)₂D tem sido reportado como diminuído e aumentado em indivíduos com obesidade ²⁰.

Vários autores assumem a possibilidade de múltiplos mecanismos poderem estar na base da associação hipovitaminose D e obesidade, incluindo a co-existência de efeito de sequestro no tecido adiposo e efeito de diluição volumétrica ^{10,45,46}.

2.3. Diluição volumétrica

Recentemente, dados convincentes sugerem que a hipovitaminose D em contexto de obesidade poderá ser simplesmente uma consequência da diluição volumétrica de calciferol oral ou sintetizado endogenamente na grande quantidade de massa corporal e massa gorda de doentes obesos ³.

O primeiro estudo a suportar este modelo consistiu numa análise populacional transversal dos níveis séricos de 25(OH)D em função do peso, recorrendo a um modelo hiperbólico, i.e., uma função que corresponde a uma representação matemática da relação entre concentração e volume. Drincic *et al.* assumem que a diluição volumétrica é responsável por essencialmente toda a variabilidade observada na concentração sérica de 25(OH)D atribuível à obesidade. Estes autores concluem que, após ajuste ao peso corporal, deixa de existir uma diferença significativa nos níveis séricos de 25(OH)D entre obesos e não obesos, deixando de existir um efeito que necessite de ser “explicado” por mecanismos hipotéticos como o sequestro e armazenamento inapropriados de vitamina D no tecido adiposo, anteriormente abordado ⁴². Esta hipótese foi posteriormente validada por Beckman *et al.*, com dados de 20 mulheres submetidas a cirurgia bariátrica ⁵⁰.

Por outras palavras, o 25(OH)D encontra-se essencialmente distribuído pela gordura (34%), circulação sanguínea (30%) e músculo (20%), existindo em pequena quantidade em outros tecidos ^{10,35}. Todos estes compartimentos, particularmente o adiposo, estão aumentados na obesidade. Este facto justificaria que, face a uma exposição solar e consequente produção de vitamina D similares à de indivíduos normoponderais, os obesos apresentem um aumento inferior nos respetivos níveis séricos de 25(OH)D ^{11,12,51}. A vitamina D sintetizada é distribuída por um volume corporal superior, pelo que a quantidade alocada à circulação sanguínea para sofrer a respetiva 25-hidroxilação no fígado é menor, resultando em níveis séricos de 25(OH)D inferiores ⁵². Demonstrou-se que indivíduos obesos apresentam reservas adiposas de vitamina D superiores às de indivíduos normoponderais, assumindo-se ser necessária uma maior quantidade de vitamina D para saturar este (mais volumoso) reservatório, o que pode estar na base da relação entre hipovitaminose D e obesidade, especialmente na presença de um *input* inadequado ⁴⁵.

Vários estudos têm constatado que perdas de peso e de massa gorda, nomeadamente de gordura visceral, causam linearmente uma elevação moderada nos níveis séricos de 25(OH)D ^{10,52,53}, dados concordantes com a hipótese em análise.

Este mecanismo é apontado por alguns autores como sendo provavelmente o mais relevante de todos os até à data propostos ¹². Este mecanismo é também de extrema relevância em contexto de suplementação com vitamina D em indivíduos obesos, tendo sido recomendado por Drincic *et al.* que a dose a administrar para o tratamento de hipovitaminose D seja baseada no peso corporal dos indivíduos ⁴².

3. Poderá a vitamina D constituir um fator de risco independente para obesidade?

Foi proposto que o déficit de vitamina D poderia ser responsável pela epidemia da obesidade ⁵⁴. Em teoria, vários mecanismos foram equacionados, sendo analisados de seguida. De salientar que os estudos que investigam o papel da vitamina D na obesidade em humanos são, até à data, inconclusivos ^{21,55,56}. Um estudo experimental controlado e randomizado recente constatou uma perda de massa gorda em mulheres com excesso de peso e obesidade suplementadas com 25 µg/dia de vitamina D, sem impacto no peso corporal e perímetro da cintura. Resultados similares foram observados em modelos animais. Contudo, em outros estudos, a perda de peso não foi influenciada de forma significativa pela suplementação com vitamina D ³⁸.

3.1. Mecanismos genéticos

Sabe-se que os fatores genéticos desempenham um papel importante na determinação das concentrações séricas de 25(OH)D ¹⁴. A maioria das associações reportadas envolvem genes relacionados com o metabolismo da vitamina D. A comunidade científica tem conduzido análises de associação genética, de forma a testar se genes relacionados com 25(OH)D estão associados a traços / fenótipo de obesidade. Enquanto mutações nos genes DBP/GC, CYP2R1 e DHCR7 têm sido a origem genética mais amplamente investigada de variação nos níveis séricos de 25(OH)D, em contexto de obesidade é a variação no gene VDR (*vitamin D receptor*) que representa a essência dos principais achados. Há autores que consideram que este dado pode ter significado biológico, sugerindo a possibilidade de variações nesta proteína constituírem um determinante do fenótipo de obesidade mais importante do que as próprias concentrações séricas de 25(OH)D ⁵⁶. Após entrar nas células alvo, o calcitriol (1,25(OH)₂D) liga-se ao recetor intracelular VDR, gerando uma série de modificações e interações que regulam a expressão génica. Tem também uma ação não genómica por vias de sinalização celular que vão promover o influxo de cálcio, o que favorece a diferenciação celular ². A expressão de VDRs, que se ligam ao colecalciferol com elevada afinidade e especificidade, foi demonstrada em culturas humanas de pré-adipócitos e adipócitos diferenciados, bem como no tecido adiposo subcutâneo e visceral de humanos, podendo contribuir para a ação local da

vitamina D e seus análogos ^{3,15,38,56}. Os polimorfismos no gene VDR foram associados a uma maior suscetibilidade para obesidade em indivíduos sem doença e em doentes em estádios iniciais de diabetes mellitus tipo 2 em alguns estudos ³⁸. A associação entre obesidade e polimorfismos do gene VDR poderia derivar de um efeito direto da vitamina D na diferenciação e metabolismo dos adipócitos, através de ações genômicas e não genômicas, ou de um efeito indireto, por modulação da secreção de insulina ^{3,56}. Todavia, a inexistência de associações entre polimorfismos de VDR e obesidade também tem sido reportada. De salientar o estudo de Vimalaswaran *et al.* ²¹, que procurou associações entre 100 polimorfismos de 8 genes (incluindo VDR). Apesar de uma amostra muito grande, os resultados deste estudo sugerem que a probabilidade de genes associados à via da vitamina D desempenharem um papel major no desenvolvimento de traços de obesidade é altamente reduzida. Perante resultados inconsistentes, a associação entre polimorfismos do gene VDR e obesidade mantém-se inconclusiva. Adicionalmente, existe evidência que aponta para o gene DBP/GC como uma proteína possivelmente importante na ligação obesidade – status vitamina D ^{57,58}. Mas a este nível, os resultados atuais são, também, inconsistentes ⁵⁶.

3.2. Mecanismos moleculares

Vários estudos têm tentado determinar os mecanismos moleculares que se encontram na base da relação entre os níveis séricos de 25(OH)D e obesidade ⁵⁶. O tecido adiposo é um órgão metabólico importante, tendo um papel essencial no balanço energético e homeostase da glicose. Como referido anteriormente, o tecido adiposo é o principal local de armazenamento e libertação de vitamina D, expressando VDR tanto a nível subcutâneo como visceral, sendo a expressão a nível visceral superior em obesos comparativamente a controlos normoponderais ¹. Expressa ainda enzimas envolvidas no metabolismo da vitamina D, incluindo a 1 α -hidroxilase que converte localmente 25(OH)D em 1,25(OH)₂D ^{38,59}. Assim, os adipócitos podem estar envolvidos na síntese local, bem como na degradação de colecalciferol biologicamente ativo, podendo, posteriormente, constituir um alvo desta molécula ⁵⁹. Os adipócitos respondem, portanto, à exposição a 1,25(OH)₂D, que interage com recetores membranares, moléculas adaptadoras, fosfatases e proteínas nucleares co-reguladoras, participando no controlo da expressão génica e da

sinalização celular ³⁸. A capacidade da vitamina D em regular a expressão de genes relacionados com o processo de adipogênese, inflamação, *stress* oxidativo e metabolismo em adipócitos maduros é conhecida e constitui uma hipótese a considerar⁵⁶.

Os efeitos de 1,25(OH)₂D na adipogênese são ainda pouco claros. A maioria dos estudos realizados em animais, nomeadamente em ratos, sugere que 1,25(OH)₂D desempenha um papel inibitório neste processo ⁶⁰, modulando os efeitos de mediadores envolvidos na diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos maduros ⁶¹, de forma dependente de VDR¹. Por outro lado, os escassos estudos realizados com culturas celulares humanas suplementadas com vitamina D indicam, pelo contrário, que a vitamina D é pró-adipogénica. Quando 1,25(OH)₂D foi administrado numa fase tardia de diferenciação, verificou-se uma expressão aumentada de mRNA de marcadores adipogénicos em humanos ¹. A quantidade de estudos realizados em humanos é limitada, sendo a maioria epidemiologicamente observacional e não fornecedora de conclusões claras ⁶². Esta inconsistência no *outcome* de estudos que analisaram o efeito de 1,25(OH)₂D na adipogênese pode ser atribuída a diferenças metodológicas, bem como a funções fisiológicas distintas do tecido adiposo em espécies distintas. Adicionalmente, foi sugerido que o efeito de 1,25(OH)₂D na diferenciação de adipócitos é sensível ao tempo. O VDR expressa-se nos estádios iniciais da adipogênese, diminuindo os seus níveis à medida que a diferenciação dos pré-adipócitos progride ³⁸.

No que diz respeito à lipogénese, estudos realizados *in vitro* indicam que a vitamina D pode modular a expressão de enzimas lipogénicas, pelo que urge a necessidade de estudos humanos *in vivo* que clarifiquem estes achados. Por outro lado, a literatura é inconsistente relativamente ao papel da vitamina D na lipólise ¹. Xue *et al.* demonstraram que 1,25(OH)₂D inibe a lipólise basal e a lipólise mediada β-adrenergicamente em adipócitos humanos ⁶³. Contudo, em oposição, Chang *et al.* ⁶⁴ e Larrick *et al.* ⁶⁵ demonstraram que 1,25(OH)₂D aumenta a libertação de glicerol, em condições basais e β-adrenergicamente estimuladas, em adipócitos de ratos.

Estudos realizados em ratos transgénicos com deleções em genes envolvidos no metabolismo e sinalização da vitamina D sugerem que o seu papel na regulação do tecido adiposo é complexo, com ratos VDRKO (*vitamin D receptor knockout*) a apresentarem diminuição do peso e resistência ao desenvolvimento de obesidade mesmo sob dietas hiperlipídicas, enquanto que ratos que apresentavam apenas VDRKO especificamente no tecido adiposo surgiram com aumento do peso corporal e das reservas adiposas ⁶⁶.

Os metabolitos da vitamina D também influenciam a produção e secreção de adipocinas pelos adipócitos, com vários estudos a demonstrar uma correlação negativa entre vitamina D e a leptina ou a resistina, bem como uma correlação positiva com a adiponectina ³. A adiponectina é um mediador inflamatório que se encontra, portanto, diminuído em contexto de hipovitaminose D, podendo aumentar o risco cardiovascular nesta população de doentes ⁶⁷, mediante possível envolvimento de níveis aumentados de estrogénio e alterações na resposta esquelética à PTH. A perda de peso geralmente normaliza os níveis séricos destas hormonas ²⁰. A leptina exerce um efeito lipolítico autócrino-parácrino nos adipócitos, mediante interação com o receptor VDR para controlar o metabolismo lipídico através da inibição da lipogénese e estimulação da lipólise. Recentemente demonstrou-se que o 1,25(OH)₂D estimula diretamente a expressão génica e a secreção da leptina em culturas de tecido adiposo de ratos, sugerindo-se que a depleção de vitamina D pode aumentar o apetite e levar a obesidade. Contudo, o efeito exato *in vivo* necessita de mais investigação ³.

Por fim, o colecalciferol parece também desempenhar um papel central na modulação da resposta inflamatória no tecido adiposo ³⁸, tendo vindo a ser demonstrado que 1,25(OH)₂D bloqueia a produção de citocinas pró-inflamatórias ⁶⁸, *in vitro* ^{69–71} e *in vivo* ⁷², um efeito parcialmente mediado por VDR.

Em resumo, os dados atualmente disponíveis de estudos *in vitro* e em animais (*in vivo*), indicam que a vitamina D pode afetar a capacidade de tamponamento lipídico do tecido adiposo mediante interferência na diferenciação adipogénica, na lipogénese, na lipólise intracelular e na capacidade oxidativa (esta última via efeitos na biogénese / função mitocondrial). Adicionalmente, a vitamina D pode ter um impacto positivo na inflamação nomeadamente a nível local, no tecido adiposo. Contudo, são discrepantes os resultados entre estudos realizados *in vitro*, com modelos celulares provenientes de animais e de humanos, e estudos intervencionais controlados *in vivo*, em humanos ¹.

3.3. Hiperparatiroidismo secundário

A hipovitaminose D pode induzir hiperparatiroidismo secundário, com consequente aumento do cálcio intracelular nos adipócitos, o que levaria ao aumento da lipogénese, diminuição da lipólise e ganho de peso ^{73,74}. Uma hipótese alternativa prende-se com um *feedback* negativo de níveis elevados de 1,25(OH)₂D e hormona paratiroideia (PTH) sobre a síntese hepática de 25(OH)D. Contudo, os mecanismos subjacentes a esta teoria

ainda não se encontram estabelecidos. Neste contexto, foi reportado que a normalização dos níveis séricos de 25(OH)D em indivíduos com hipovitaminose D poderia participar na prevenção do aumento ponderal, mediante redução da produção de 1,25(OH)₂D, possivelmente através da diminuição dos níveis de PTH ⁷⁵.

3.4. Impacto no balanço energético

Pannu *et al.* abordam, de forma clara e resumida, os mecanismos pelos quais a vitamina D pode impactar o balanço energético, incluindo a estimulação de componentes do dispêndio energético total (DET), um aumento na oxidação lipídica e uma redução do aporte energético ⁴⁶.

No contexto de DET, os autores referem-se a um estudo transversal onde constataram que o 25(OH)D sérico constituía um preditor independente significativo da taxa metabólica de repouso (TMR), podendo contribuir para a inter-variabilidade observada, ainda não compreendida e não explicada por outros fatores – sejam eles major ou minor –, na TMR. Por cada 4 ng/dL de aumento sérico de 25(OH)D estimou-se um aumento da TMR em cerca de 57 kJ ⁷⁶.

Foi também abordado o potencial impacto da vitamina D na ingestão alimentar, mediante optimização da sensibilidade à insulina. Concluem, contudo, a inexistência de estudos controlados e randomizados que tenham avaliado efeito isolado da vitamina D no consumo de alimentos e sua regulação.

4. Implicações clínicas

Do ponto de vista clínico, há algumas questões que se impõem. Níveis séricos reduzidos de vitamina D em obesos têm repercussão clínica a nível ósseo ou em outros sistemas? O que acontece ao *status* de vitamina D perante uma perda ponderal rápida, nomeadamente em contexto cirúrgico? Indivíduos obesos necessitam de doses superiores de suplementos de vitamina D?

Na verdade, não é apenas o mecanismo da relação entre hipovitaminose D e obesidade que ainda se debate. O seu significado clínico permanece também desconhecido ¹¹.

Logicamente, baixos níveis de 25(OH)D total, 25(OH)D livre e 1,25(OH)₂D culminariam numa diminuição da absorção do cálcio dietético e aumento do *turnover* ósseo, com diminuição da densidade mineral óssea ¹². Contudo, na realidade os estudos indicam o contrário: indivíduos adultos obesos apresentam densidade mineral óssea mais elevada, taxas de *turnover* ósseo menores, períodos de formação óssea mais longos e absorção de cálcio aumentada, comparativamente a adultos normoponderais^{2,77}, o que sugere que baixos níveis séricos de 25(OH)D podem não estar associados com consequências adversas para o osso. Assim, este déficit pode não ser real, sendo possível que, apesar de níveis séricos inferiores, as reservas corporais totais de vitamina D sejam superiores devido a um maior reservatório no tecido adiposo, mantendo, portanto, um equilíbrio entre o 25(OH)D sérico e um suprimento suficiente. Por outro lado, se considerarmos que este déficit é real, uma explicação alternativa para este fenómeno prende-se com a existência de um impacto compensatório de outros efeitos da hipovitaminose D, nomeadamente a ação conhecidamente positiva de hormonas como a leptina, a adiponectina ou os estrogénios na massa óssea ¹². Perante um verdadeiro déficit de vitamina D, seria válido considerar a possível existência de complicações para outros sistemas, para além do músculo-esquelético ¹². Neste contexto, há primeiramente que reforçar que o papel desempenhado pela vitamina D isoladamente na multiplicidade de doenças à qual é atualmente associada não é ainda cientificamente claro ⁷⁸. Ademais, ainda não está adequadamente caracterizada a interação de hipovitaminose D e obesidade como causa de outras patologias, nomeadamente cancro ⁷⁹. Apesar disto, um estudo que ambicionava determinar se as concentrações de 25(OH)D se encontravam prospetiva e independentemente associadas com doença cardiovascular, neoplasias e mortalidade de todas as causas em mulheres pós-menopausa concluiu que a distribuição da gordura corporal pode desempenhar um papel importante na modulação do efeito de hipovitaminose D na saúde ⁸⁰.

Por outro lado, e ainda sob o ponto de vista clínico, apesar de uma hipovitaminose D laboratorialmente óbvia, a literatura não demonstrou de forma conclusiva uma melhoria na mortalidade, nos fatores de risco cardiovasculares ou na qualidade de vida após o tratamento com vitamina D ^{13,20}. Efetivamente, é de registar a escassez de estudos intervencionais publicados neste âmbito ⁸¹. A resistência à insulina em obesos tem sido frequentemente associada a baixas concentrações séricas de 25(OH)D, contudo dados de uma meta-análise recente ⁸² sugerem ausência de causalidade entre os níveis circulantes

de vitamina D e o desenvolvimento de resistência à insulina em humanos com obesidade. Deste modo, a evidência atual não suporta a utilização de suplementação com vitamina D para melhoria do controle glicêmico e sensibilidade à insulina em doentes obesos ¹. É, portanto, passível de conclusão que existe ainda inconsistência relativamente à otimização de um perfil metabólico adverso em contexto de obesidade ¹².

No que diz respeito à suplementação, as doses diárias recomendadas para indivíduos com obesidade são também superiores às da população adulta saudável ^{8,14}, mais especificamente o dobro ou o triplo da dose diária recomendada para a respetiva faixa etária ¹³. Estas recomendações têm apenas em conta a concentração de 25(OH)D alcançada, sendo independentes de *outcomes* esqueléticos ou extra-esqueléticos. Uma revisão recente de ensaios clínicos randomizados e controlados verificou que doses moderadas de vitamina D (≥ 1600 – 2000 UI/dia) aumentam as concentrações médias de 25(OH)D para ≥ 30 ng/ml, em obesos não submetidos a um processo de perda de peso ⁸. Após cessação da suplementação, a diminuição dos níveis séricos de vitamina D é mais lenta em obesos, comparativamente a indivíduos normoponderais.

Atualmente apenas se recomenda suplementação profilática com vitamina D para prevenção de quedas; os resultados são inconsistentes no que diz respeito à prevenção de fraturas ósseas ^{13,20}. Para tratamento e prevenção de hipovitaminose D, podem ser administrados suplementos de ergocalciferol ou colecalciferol ¹³. Todavia há que ter em conta que o colecalciferol é aproximadamente 87% mais potente a elevar e manter as concentrações séricas de 25(OH)D do que o ergocalciferol, pelo que a opção deveria idealmente recair sobre o colecalciferol ⁴⁰. No que diz respeito à suplementação com objetivo terapêutico, para doentes obesos é sugerida uma dose correspondente a 6000 – $10,000$ UI/dia de vitamina D para manter os níveis séricos de 25(OH)D > 30 ng/mL, seguida de uma dose de manutenção de 3000 – 6000 UI/dia ¹³.

Em contexto de redução ponderal outros aspetos têm de ser tidos em conta. O processo de perda de peso pode ser médico ou cirúrgico ⁸³.

Uma revisão sistemática recente indica que doses moderadas de vitamina D (≥ 1600 – 2000 UI/dia) aumentam as concentrações médias de 25(OH)D a ≥ 30 ng/ml, em obesos submetidos a um processo de redução ponderal não cirúrgico. Doses superiores poderão ser necessárias em contexto de perda de peso cirúrgica ⁸. Uma revisão sistemática de estudos observacionais que analisou o *status* de vitamina D antes e após cirurgia bariátrica

verificou que, apesar de diferentes dosagens, o 25(OH)D sérico permanecia < 30 ng/ml na maioria dos estudos ⁸⁴.

A abordagem cirúrgica pode ser executada mediante diversas técnicas. Os dois tipos principais de cirurgia bariátrica visam a redução do volume gástrico (ex.: gastrectomia em *sleeve*) ou malabsorção (mais comumente bypass gástrico em y de roux (RYGB) e menos comumente derivação bilio-pancreática com desvio gástrico) ¹². A perda de peso é substancial na maioria dos doentes, correspondente a cerca de 15 - 35% do seu peso corporal inicial, dependendo da técnica cirúrgica utilizada, e permanece durante 5 a 10 anos ^{8,12}. Como expectável, indivíduos obesos apresentam hipovitaminose D no período pré-operatório ¹². Todavia, para além da redução ponderal, a intervenção cirúrgica, uma vez mais dependendo do procedimento cirúrgico utilizado, pode culminar em alterações no trato gastrointestinal que contribuem para o défice de vitamina D ⁸. A maioria dos estudos demonstra um aumento temporário dos níveis séricos de 25(OH)D, circunscrito ao primeiro mês pós-RYGB ⁸⁵, o que pode refletir o menor volume de diluição ¹² ou a libertação de vitamina D sequestrada no tecido adiposo ⁸. Contudo, a longo-prazo verifica-se efetivamente uma deterioração do *status* de vitamina D. Cinco anos após RYGB, mesmo com suplementação diária de cálcio (1000 mg) e de vitamina D (1000 UI), a maioria dos doentes encontra-se no limite inferior da suficiência, com níveis séricos de 25(OH)D a rondar os 20 ng/ml ⁸⁶. Estudos realizados em doentes obesos submetidos a esta técnica cirúrgica indicam uma necessidade de dosagem ≥ 2000 UI/dia de vitamina D para serem atingidas concentrações séricas de 30 ng/ml de 25(OH)D ⁸. Preparações intramusculares de vitamina D podem constituir um regime atrativo para doentes com malabsorção secundária a cirurgia bariátrica. Todavia, a respetiva eficácia, frequência e segurança necessitam de ser melhor avaliadas ^{87,88}. Adicionalmente, verifica-se também uma deterioração da densidade e microarquitetura ósseas ⁸⁵, que se estende para além da estabilização do peso corporal e sucede apesar de níveis séricos adequados de vitamina D mantidos através de suplementação ⁸⁹. A perda óssea é provavelmente multifatorial e pode ser atenuada se a administração de vitamina D for efetuada em combinação com cálcio e proteína, com inclusão concomitante de atividade física ⁹⁰.

Por outro lado, um estudo realizado em doentes submetidos a gastrectomia por *sleeve* sugere que poderá ser apenas necessária suplementação com vitamina D nos primeiros 3 meses pós-cirúrgicos ⁹¹.

5. Conclusão

A hipovitaminose D é laboratorialmente evidente e prevalente em obesos, encontrando-se descritos mecanismos bidirecionais de associação entre estas duas entidades. É possível que o déficit de vitamina D possa contribuir para o desenvolvimento de obesidade, tendo sido propostos diferentes mecanismos, de índole genómica e não-genómica. Contudo, a evidência indica que é provavelmente a obesidade que se encontra na base do déficit de vitamina D e não o contrário. Os mecanismos cientificamente melhor sustentados, de forma independente ou em combinação, correspondem às hipóteses de sequestro de vitamina D no tecido adiposo e/ou de diluição volumétrica. Do ponto de vista clínico, a hipovitaminose não parece refletir-se em consequências adversas para o osso, questionando-se se este déficit é efetivamente real. Por outro lado, ainda não está adequadamente caracterizada a interação entre hipovitaminose D e obesidade como causa de outras patologias. A evidência atual é também inconclusiva relativamente à optimização de um perfil metabólico adverso em contexto de obesidade. As doses diárias recomendadas de vitamina D para indivíduos obesos são superiores àquelas da população adulta normoponderal e o mesmo se aplica a dosagens terapêuticas para correção de hipovitaminose D nesta população. No tratamento do déficit de vitamina D, doses superiores poderão ser necessárias em contexto de perda de peso cirúrgica, comparativamente a perda de peso médica ou manutenção ponderal. A utilidade clínica de optimização do *status* de vitamina D para redução da adiposidade necessita de mais estudos.

6. Agradecimentos

A realização deste trabalho contou com importantes apoios e incentivos, sem os quais não se teria tornado uma realidade e aos quais me encontro grata.

À Dra. Ana Gomes, pela sua orientação, simpatia, amabilidade e disponibilidade. Se a elaboração deste trabalho decorreu sem percalços, muito lhe devo.

À minha amiga, Dra. Raquel Vaz de Castro, que esteve ao meu lado nesta fase, disponibilizando-se para me ajudar desde o primeiro dia em que lhe transmiti que gostaria de realizar o Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina no âmbito da Endocrinologia.

Por fim, quero agradecer à minha família. Ao meu filho, que é a minha maior fonte de motivação. Obrigada pelo teu amor incondicional e por todos os sorrisos que me incentivam diariamente a fazer mais e melhor. Ao meu companheiro de vida, João, que me apoia em todas as aventuras, sejam elas pessoais, profissionais e/ou académicas. E aos meus queridos pais, que se desdobram em esforço e dedicação para que eu consiga concretizar os meus sonhos e objetivos. Todos os meus sucessos são e serão sempre os vossos sucessos.

7. Bibliografia

1. Pramono A, Jocken JWE, Blaak EE. Vitamin D deficiency in the etiology of obesity related insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019:e3146. doi:10.1002/dmrr.3146
2. Catarino AM, Claro C, Viana I. Artigo de Revisão Vitamina D – Perspetivas Atuais Vitamin D – Current Perspectives Artigo de Revisão. 2016;74(September):345-353.
3. Savastano S, Barrea L, Savanelli MC, et al. Low vitamin D status and obesity: Role of nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):215-225. doi:10.1007/s11154-017-9410-7
4. Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, Santos CAST, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(4):341-349. doi:10.1111/obr.12239
5. Bettencourt A, Boleixa D, Reis J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy population from the North of Portugal. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:97-101. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.11.005
6. Santos A, Amaral TF, Guerra RS, et al. Vitamin D status and associated factors among Portuguese older adults: Results from the Nutrition UP 65 cross-sectional study. *BMJ Open*. 2017;7(6):1-13. doi:10.1136/bmjopen-2017-016123
7. Rodrigues AP, Gaio V, Kislava I, et al. Prevalência de hipertensão arterial em Portugal : resultados do Primeiro Inquérito Nacional com Exame Físico (INSEF 2015). *Bol Epidemiológico Obs*. 2017;6(9):11-14. http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/4760/1/Boletim_Epidemiologico_O

bservacoes_NEspecia8-2017_artigo2.pdf.

8. Bassatne A, Chakhtoura M, Saad R, Fuleihan GEH. Vitamin D supplementation in obesity and during weight loss: A review of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2019;92:193-205. doi:10.1016/j.metabol.2018.12.010
9. Hassan-Smith ZK, Hewison M, Gittoes NJ. Effect of Vitamin D deficiency in developed countries. *Br Med Bull*. 2017;122(1):79-89. doi:10.1093/bmb/ldx005
10. Pannu PK, Zhao Y, Soares MJ. Reductions in body weight and percent fat mass increase the vitamin D status of obese subjects: A systematic review and metaregression analysis. *Nutr Res*. 2016;36(3):201-213. doi:10.1016/j.nutres.2015.11.013
11. Walsh JS, Evans AL, Bowles S, et al. Free 25-hydroxyvitamin D is low in obesity, but there are no adverse associations with bone health. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(6):1465-1471. doi:10.3945/ajcn.115.120139
12. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(6):389-394. doi:10.1097/MED.0000000000000371
13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930. doi:10.1210/jc.2011-0385
14. El-Hajj Fuleihan G, Bouillon R, Clarke B, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels: Variability, Knowledge Gaps, and the Concept of a Desirable Range. *J Bone Miner Res*. 2015;30(7):1119-1133. doi:10.1002/jbmr.2536
15. Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients*. 2013;5(3):949-956. doi:10.3390/nu5030949
16. Yao Y, Zhu L, He L, et al. Ijcem0008-14977. 2015;8(9):14977-14984.
17. Haimi M, Kremer R. Vitamin D deficiency/insufficiency from childhood to adulthood: Insights from a sunny country. *World J Clin Pediatr*. 2017;6(1):1. doi:10.5409/wjcp.v6.i1.1
18. Golzarand M, Hollis BW, Mirmiran P, Wagner CL, Shab-Bidar S. Vitamin D supplementation and body fat mass: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(10):1345-1357. doi:10.1038/s41430-018-0132-z
19. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: Considerations and

- implications. *Int J Obes*. 2012;36(3):387-396. doi:10.1038/ijo.2011.119
20. Poddar M, Chetty Y, Chetty VT. How does obesity affect the endocrine system? A narrative review. *Clin Obes*. 2017;7(3):136-144. doi:10.1111/cob.12184
 21. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, et al. Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple Cohorts. *PLoS Med*. 2013;10(2). doi:10.1371/journal.pmed.1001383
 22. Larsen SC, Ängquist L, Moldovan M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status and longitudinal changes in weight and waist circumference: Influence of genetic predisposition to adiposity. *PLoS One*. 2016;11(4):1-18. doi:10.1371/journal.pone.0153611
 23. Gangloff A, Bergeron J, Lemieux I, Després JP. Changes in circulating Vitamin D levels with loss of adipose tissue. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(6):464-470. doi:10.1097/MCO.0000000000000315
 24. Chandler PD, Wang L, Zhang X, et al. Effect of vitamin D supplementation alone or with calcium on adiposity measures: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2015;73(9):577-593. doi:10.1093/nutrit/nuv012
 25. Wright CS, Weinheimer-Haus EM, Fleet JC, Peacock M, Campbell WW. The Apparent Relation between Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Insulin Resistance Is Largely Attributable to Central Adiposity in Overweight and Obese Adults. *J Nutr*. 2015;145(12):2683-2689. doi:10.3945/jn.115.220541
 26. Kull M, Kallikorm R, Lember M. Body mass index determines sunbathing habits: Implications on vitamin D levels. *Intern Med J*. 2009;39(4):256-258. doi:10.1111/j.1445-5994.2009.01900.x
 27. Macdonald HM, Mavroeidi A, Aucott LA, et al. Skin color change in caucasian postmenopausal women predicts summer-winter change in 25-hydroxyvitamin D: Findings from the ANSAViD cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1677-1686. doi:10.1210/jc.2010-2032
 28. Webb AR, Holick MF. THE CUTANEOUS PRODUCTION OF VITAMIN D₃. 1988.
 29. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1678S-88S. doi:10.1093/ajcn/80.6.1678S

30. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity (vol 72, pg 690, 2000). *Am J Clin Nutr.* 2003;77(5):1342.
31. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: The framingham heart study. *Diabetes.* 2010;59(1):242-248. doi:10.2337/db09-1011
32. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromsø study. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(2):167-172. doi:10.1530/eje.0.1510167
33. Kamycheva E, Joakimsen RM, Jorde R. Intakes of calcium and vitamin d predict body mass index in the population of Northern Norway. *J Nutr.* 2003;133(1):102-106. doi:10.1093/jn/133.1.102
34. Rosenstreich SJ, Rich C, Volwiler W. Deposition in and release of vitamin D₃ from body fat: evidence for a storage site in the rat. *J Clin Invest.* 1971;50(3):679-687. doi:10.1172/JCI106538
35. Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LAG. Vitamin D₃ distribution and status in the body. *J Am Coll Nutr.* 2009;28(3):252-256. doi:10.1080/07315724.2009.10719779
36. Pannu PK, Zhao Y, Soares MJ. Reductions in body weight and percent fat mass increase the vitamin D status of obese subjects: A systematic review and meta-regression analysis. *Nutr Res.* 2016;36(3):201-213. doi:10.1016/j.nutres.2015.11.013
37. Brouwer DAJ, Beek J Van, Ferwerda H, et al. Rat adipose tissue rapidly accumulates and slowly releases an orally-administered high vitamin D dose. *Br J Nutr.* 2005;79(06):527. doi:10.1079/bjn19980091
38. Abbas MA. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;165:369-381. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.08.004
39. Wamberg L, Christiansen T, Paulsen SK, et al. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue - The effect of obesity and diet-induced weight loss. *Int J Obes.* 2013;37(5):651-657. doi:10.1038/ijo.2012.112
40. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LAG. Vitamin D₃ Is More Potent Than Vitamin D₂ in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):E447-E452. doi:10.1210/jc.2010-2230
41. Didriksen A, Burild A, Jakobsen J, Fuskevåg OM, Jorde R. Vitamin D₃ increases

- in abdominal subcutaneous fat tissue after supplementation with vitamin D3. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(3):235-241. doi:10.1530/EJE-14-0870
42. Drincic AT, Armas LAG, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity*. 2012;20(7):1444-1448. doi:10.1038/oby.2011.404
 43. Sulistyoningrum DC, Green TJ, Lear SA, Devlin AM. Ethnic-Specific Differences in Vitamin D Status Is Associated with Adiposity. *PLoS One*. 2012;7(8):1-6. doi:10.1371/journal.pone.0043159
 44. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, et al. Vitamin D3 in fat tissue. *Endocrine*. 2010;33(1):90-94. doi:10.1007/s12020-008-9051-4. Vitamin
 45. Carrelli A, Bucovsky M, Horst R, et al. Vitamin D Storage in Adipose Tissue of Obese and Normal Weight Women. *J Bone Miner Res*. 2017;32(2):237-242. doi:10.1002/jbmr.2979
 46. Pannu PK, Calton EK, Soares MJ. *Calcium and Vitamin D in Obesity and Related Chronic Disease*. Vol 77. 1st ed. Elsevier Inc.; 2016. doi:10.1016/bs.afnr.2015.11.001
 47. Pramyothin P, Biancuzzo RM, Lu Z, Hess DT, Apovian CM, Holick MF. Vitamin D in adipose tissue and serum 25-hydroxyvitamin D after roux-en-Y gastric bypass. *Obesity*. 2011;19(11):2228-2234. doi:10.1038/oby.2011.170
 48. Boyer EEW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 1991;352(11):1112-1120. doi:10.1056/NEJM200506093522320
 49. Lin E, Armstrong-Moore D, Liang Z, et al. Contribution of adipose tissue to plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations during weight loss following gastric bypass surgery. *Obesity*. 2011;19(3):588-594. doi:10.1038/oby.2010.239
 50. Beckman LM, Earthman CP, Thomas W, et al. Serum 25(OH) Vitamin D Concentration Changes after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Obesity*. 2013;21(12):599-606. doi:10.1002/oby.20464
 51. M.J. B, W.W. C, J.S. D, A. G, C. B, G.D. G. The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D on diagnosis of vitamin D insufficiency. *N Z Med J*. 2008;121(1286):63-74. <http://www.nzma.org.nz/journal/121-1286/3382/content.pdf%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=354160551>.
 52. Gangloff A, Bergeron J, Pelletier-Beaumont E, et al. Effect of adipose tissue

- volume loss on circulating 25-hydroxyvitamin D levels: Results from a 1-year lifestyle intervention in viscerally obese men. *Int J Obes*. 2015;39(11):1638-1643. doi:10.1038/ijo.2015.118
53. Christensen P, Bartels EM, Riecke BF, et al. Improved nutritional status and bone health after diet-induced weight loss in sedentary osteoarthritis patients: A prospective cohort study. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(4):504-509. doi:10.1038/ejcn.2011.201
 54. Foss YJ. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. *Med Hypotheses*. 2009;72(3):314-321. doi:10.1016/j.mehy.2008.10.005
 55. Dorjgochoo T, Shi J, Gao YT, et al. Genetic variants in vitamin D metabolism-related genes and body mass index: Analysis of genome-wide scan data of approximately 7000 Chinese women. *Int J Obes*. 2012;36(9):1252-1255. doi:10.1038/ijo.2011.246
 56. Ruiz-Ojeda FJ, Anguita-Ruiz A, Leis R, Aguilera CM. Genetic factors and molecular mechanisms of Vitamin D and obesity relationship. *Ann Nutr Metab*. 2018;73(2):89-99. doi:10.1159/000490669
 57. Jiang H, Xiong DH, Guo YF, et al. Association analysis of vitamin D-binding protein gene polymorphisms with variations of obesity-related traits in Caucasian nuclear families. *Int J Obes*. 2007;31(8):1319-1324. doi:10.1038/sj.ijo.0803583
 58. Nagalla S Das,. 2015:1-32.
 59. Ding C, Gao D, Wilding J, Trayhurn P, Bing C. Vitamin D signalling in adipose tissue. *Br J Nutr*. 2012;108(11):1915-1923. doi:10.1017/S0007114512003285
 60. vinh quốc Lương K, Nguyễn LTH. The beneficial role of vitamin D in obesity: possible genetic and cell signaling mechanisms. *Nutr J*. 2013;12(1):1-12. doi:10.1186/1475-2891-12-89
 61. Mutt SJ, Hyppönen E, Saarnio J, Järvelin MR, Herzig KH. Vitamin D and adipose tissue-more than storage. *Front Physiol*. 2014;5 JUN(June):1-9. doi:10.3389/fphys.2014.00228
 62. Dix CF, Barclay JL, Wright ORL. The role of vitamin D in adipogenesis. *Nutr Rev*. 2018;76(1):47-59. doi:10.1093/nutrit/nux056
 63. Xue B, Greenberg AG, Kraemer FB, Zemel MB. Mechanism of intracellular calcium ([Ca²⁺]_i) inhibition of lipolysis in human adipocytes. *FASEB J*. 2001;15(13):2527-2529.

64. Chang E, Kim Y. Vitamin D decreases adipocyte lipid storage and increases NAD-SIRT1 pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Nutrition*. 2016;32(6):702-708. doi:10.1016/j.nut.2015.12.032
65. Larrick BM, Kim KH, Donkin SS, Teegarden D. *1,25-Dihydroxyvitamin D Regulates Lipid Metabolism and Glucose Utilization in Differentiated 3T3-L1 Adipocytes*. Vol 58. Elsevier Inc; 2018. doi:10.1016/j.nutres.2018.07.004
66. Wong KE, Kong J, Zhang W, et al. Targeted expression of human vitamin D receptor in adipocytes decreases energy expenditure and induces obesity in mice. *J Biol Chem*. 2011;286(39):33804-33810. doi:10.1074/jbc.M111.257568
67. Stokić E, Kupusinac A, Tomic-Naglic D, et al. Vitamin D and Dysfunctional Adipose Tissue in Obesity. *Angiology*. 2015;66(7):613-618. doi:10.1177/0003319714543512
68. Vanoirbeek E, Krishnan A, Eelen G, et al. The anti-cancer and anti-inflammatory actions of 1,25(OH) 2 D 3. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):593-604. doi:10.1016/j.beem.2011.05.001
69. Mai XM, Chen Y, Camargo CA, Langhammer A. Cross-sectional and prospective cohort study of serum 25-hydroxyvitamin D level and obesity in adults. *Am J Epidemiol*. 2012;175(10):1029-1036. doi:10.1093/aje/kwr456
70. Gao D, Trayhurn P, Bing C. 1,25-Dihydroxyvitamin D 3 inhibits the cytokine-induced secretion of MCP-1 and reduces monocyte recruitment by human preadipocytes. *Int J Obes*. 2013;37(3):357-365. doi:10.1038/ijo.2012.53
71. Marcotorchino J, Gouranton E, Romier B, et al. Vitamin D reduces the inflammatory response and restores glucose uptake in adipocytes. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(12):1771-1782. doi:10.1002/mnfr.201200383
72. Chang E, Kim Y. Vitamin D insufficiency exacerbates adipose tissue macrophage infiltration and decreases AMPK/SIRT1 activity in obese rats. *Nutrients*. 2017;9(4):1-15. doi:10.3390/nu9040338
73. Zemel MB. Regulation of Adiposity and Obesity Risk By Dietary Calcium: Mechanisms and Implications. *J Am Coll Nutr*. 2002;21(2):146S-151S. doi:10.1080/07315724.2002.10719212
74. Wood RJ. Vitamin D and adipogenesis: New molecular insights. *Nutr Rev*. 2008;66(1):40-46. doi:10.1111/j.1753-4887.2007.00004.x
75. Pathak K, Soares MJ, Calton EK, Zhao Y, Hallett J. Vitamin D supplementation

- and body weight status: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2014;15(6):528-537. doi:10.1111/obr.12162
76. Calton EK, Keane KN, Soares MJ. The potential regulatory role of Vitamin D in the bioenergetics of inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(4):367-373. doi:10.1097/MCO.000000000000186
 77. Evans AL, Paggiosi MA, Eastell R, Walsh JS. Bone density, microstructure and strength in obese and normal weight men and women in younger and older adulthood. *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):920-928. doi:10.1002/jbmr.2407
 78. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: A systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(1):76-89. doi:10.1016/S2213-8587(13)70165-7
 79. Shanmugalingam T, Crawley D, Bosco C, et al. Obesity and cancer: The role of vitamin D. *BMC Cancer.* 2014;14(1):1-14. doi:10.1186/1471-2407-14-712
 80. Whi I, Eaton CB, Young A, et al. Prospective association of vitamin D concentrations with mortality in postmenopausal women : results from the Women ' s Health. *Am J Clin Nutr.* 2011;(C):1-3. doi:10.3945/ajcn.111.017715.
 81. Manousopoulou A, Al-Daghri NM, Garbis SD, Chrousos GP. Vitamin D and cardiovascular risk among adults with obesity: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(10):1113-1126. doi:10.1111/eci.12510
 82. Jamka M, Woźniewicz M, Jeszka J, Mardas M, Bogdański P, Stelmach-Mardas M. The effect of Vitamin D supplementation on insulin and glucose metabolism in overweight and obese individuals: Systematic review with meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5(November):114-116. doi:10.1038/srep16142
 83. Alamuddin N, Bakizada Z, Wadden TA. Management of obesity. *J Clin Oncol.* 2016;34(35):4295-4305. doi:10.1200/JCO.2016.66.8806
 84. Benz HL. HHS Public Access. 2017;65(4):1-10. doi:10.1109/EMBC.2016.7590696.Upper
 85. Ehman EC, Johnson GB, Villanueva-meyer JE, et al. HHS Public Access. 2017;46(5):1247-1262. doi:10.1002/jmri.25711.PET/MRI
 86. Aasheim ET, Bjorkman S, Sovik TT, et al. Vitamin status after bariatric surgery: a randomized study of gastric bypass and duodenal switch.[Erratum appears in Am J Clin Nutr. 2010 Jan;91(1):239-40]. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:15-22. doi:https://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2009.27583

87. Sundbom M, Berne B, Hultin H. Short-Term UVB Treatment or Intramuscular Cholecalciferol to Prevent Hypovitaminosis D After Gastric Bypass—a Randomized Clinical Trial. *Obes Surg.* 2016;26(9):2198-2203. doi:10.1007/s11695-016-2081-8
88. H. H, K. S, M. S. Cholecalciferol Injections Are Effective in Hypovitaminosis D After Duodenal Switch: a Randomized Controlled Study. *Obes Surg.* 2018;28(10):3007-3011. doi:10.1007/s11695-018-3307-8
89. Shanbhogue V V, 1 2, Støving RK, et al. Bone structural changes after gastric bypass surgery evaluated by HR-pQCT: a two-year longitudinal study. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(4):685-693. doi:10.1530/EJE-17-0014
90. Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, et al. The Impact of Vitamin D, Calcium, Protein Supplementation, and Physical Exercise on Bone Metabolism after Bariatric Surgery: The BABS Study. *J Bone Miner Res.* 2016;31(3):672-682. doi:10.1002/jbmr.2707
91. Ruiz-Tovar J, Llaveró C, Zubiaga L, Boix E, OBELCHE group. Maintenance of Multivitamin Supplements After Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2016;26(10):2324-2330. doi:10.1007/s11695-016-2084-5

8. Quadros e figuras

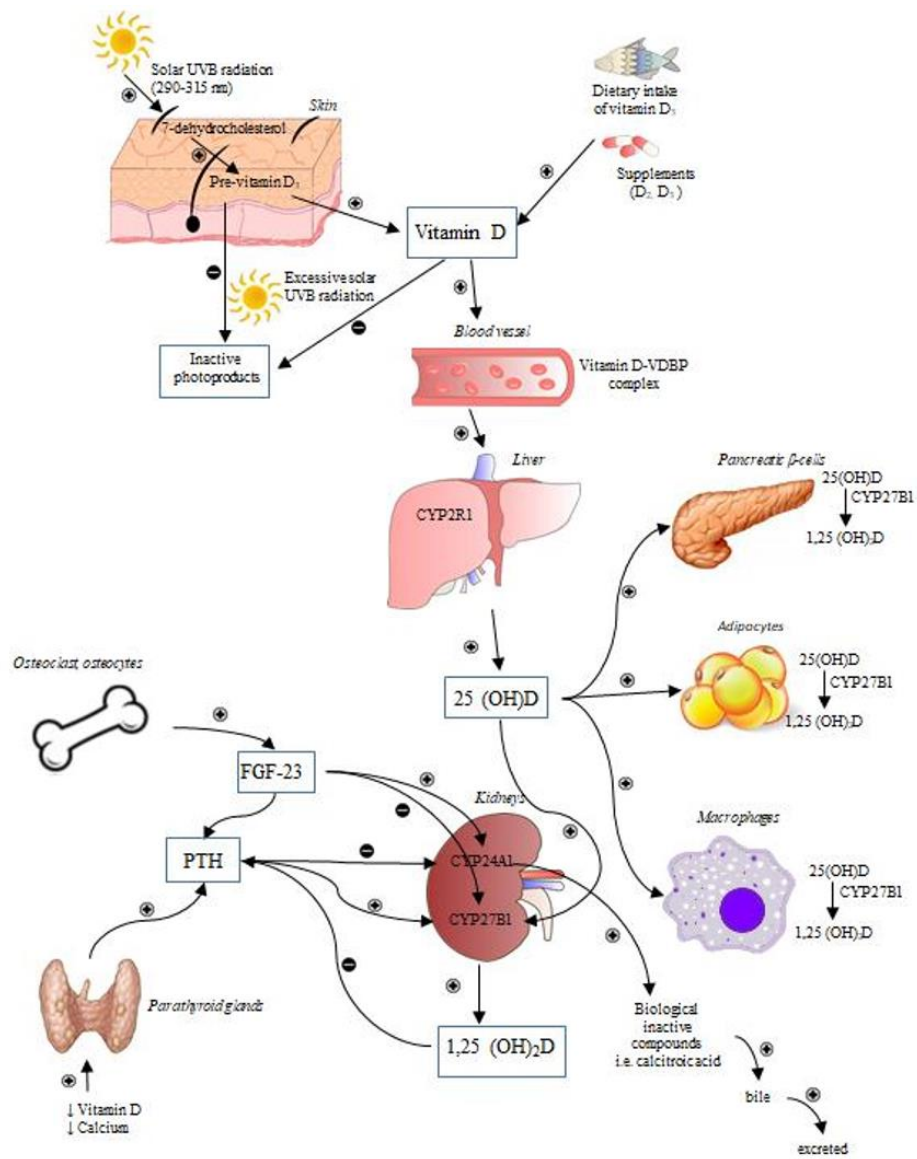


Figura 1. Mecanismos responsáveis pela síntese e metabolização da vitamina D. Retirado de (Szymczak-Pajor & Śliwińska, 2019).